

**DER SEDIERENDE EFFEKT
EINES NEUEN ANTIHISTAMINIKUMS
DIHYDRO-METHYL-PIPERIDYLIDEN-ANTROL**

Sylvia Herfort

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553812_0038

Aus der Abteilung für Psychiatrische Neurophysiologie und EEG-Diagnostik (Prof. Dr. J. KUGLER) der Psychiatrischen Klinik (Prof. Dr. H. HIPPIUS) und der Anaesthesiologischen Abteilung (Prof. Dr. A. DOENICKE) der Chirurgischen Poliklinik (Prof. Dr. F. HOLLE) der Universität München

DER SEDIERENDE EFFEKT EINES NEUEN ANTIHISTAMINIKUMS

DIHYDRO-METHYL-PIPERIDYLIDEN-ANTROL

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Sylvia HERFORT

aus Bitterfeld

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	13.7.1976



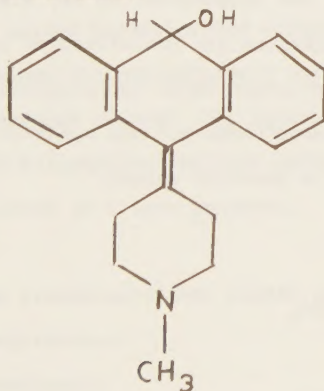
INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Problem	1
II. Methode und Material	2
1. Versuchspersonen	2
2. Versuchsanordnung	3
Ableitungstechnik	6
3. Material	6
III. Beobachtungen und Ergebnisse	11
1. Auswertung des EEG und Einzelherstellung	11
2. Mittelwertskurven des EEG	29
3. Puls und Atmung	36
4. Okulogramm	36
5. Bestimmte Graphoelemente	38
6. Subjektive Empfindungen	45
IV. Diskussion	46
V. Zusammenfassung	47
Literaturverzeichnis	49

I. PROBLEM

Im Tierversuch wurden bisher bei der Gabe des Versuchspräparates 9,10-Dihydro-10-(-Methyl-4-Piperidyliden)-9-Anthrol (WA 335) mit der Summenformel $C_{20}H_{21}NO$, besonders hervortretende sedierende, zentral anticholinergische sowie adrenalinverstärkende Eigenschaften beobachtet. Pharmakologisch handelt es sich bei der Prüfsubstanz um einen Serotonin- und Histaminantagonisten.

Sie hat die Strukturformel:



Bei entsprechender Versuchsanordnung entfaltet die Substanz ein Wirkungsspektrum, das mit dem der typischen Antidepressiva vergleichbar war.

In klinischen Vorversuchen beim Menschen wurde besonders häufig die Angabe von Müdigkeit festgestellt. Es wurden auch einige Begleiterscheinungen wie Kopfschmerzen, Schwindel etc. beobachtet.

Deshalb sollte der sedierende Effekt der Substanz in Abhängigkeit von der Dosis mit Hilfe von elektrographischen Methoden genauer untersucht werden.

Bei den elektrographischen Untersuchungen sollte auf die Vigilanzänderung und Besonderheiten der elektroenzephalographischen Tätigkeiten in Schlafstadien und bei den klinischen Beobachtungen neben neurologischen und psychiatrischen Elementarbefunden auf das subjektive Empfinden und Begleiteffekte geachtet werden.

II METHODE UND MATERIAL

1. Versuchspersonen

Es standen 18 gesunde männliche Versuchspersonen im Alter von 22 bis 35 Jahren zur Verfügung. Weibliche Versuchspersonen wurden ausgeschlossen, da der Menstrualzyklus oder bisher unerkannte Schwangerschaften die Untersuchungsergebnisse verfälschen könnten.

2. Versuchsanordnung

Jede Versuchsperson erhielt im Abstand von einer Woche je eine Kapsel per os.

Die Kapsel enthielt entweder ein Placebo oder 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol oder 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol. Äusserlich waren die Kapseln nicht voneinander zu unterscheiden. Es wurde ein doppelter Blindversuch durchgeführt. Die Versuche fanden immer zur gleichen Tageszeit statt. Die Einnahme der Kapseln erfolgte stets zwischen 12¹⁵ Uhr und 13 Uhr.

Vor der Einnahme wurden orientierende allgemeine Untersuchungen vorgenommen und neurologische und psychologische Elementarbefunde erhoben. Die Versuchspersonen wurden nach ihrem allgemeinen Befinden gefragt, Blutdruck und Puls wurden im Sitzen gemessen.

Als neurologische Elementarbefunde wurden erhoben:

Finger- Fingerversuch

Finger- Naseversuch

Seiltänzerblindgang

Bestand und Stärke des Fingertremors

Über diese Untersuchungsergebnisse wurde genauer in der Arbeit von H.-J. Bingemann berichtet.

Nach Einnahme der Kapseln bis zum Beginn der EEG-Ableitungen verstrichen 15 Minuten. Die Versuche fanden in einem halb verdunkelten Raum bei möglichster Ruhe statt, Straßenlärm konnte jedoch nicht ganz verhindert werden. Die Versuchspersonen lagen möglichst entspannt auf einer Liege und hielten die Augen geschlossen. Die Ableitung dauerte 60 Minuten, simultan wurden Puls- und Atemfrequenz sowie das Okulogramm aufgezeichnet. Zu Beginn wurden die Versuchspersonen aufgefordert, die Augen kurz zu öffnen und zu schließen, um ihre visuelle Blockadereaktion zu prüfen. Der Weckreiz erfolgte gegen Ende der Ableitung ebenfalls durch die Aufforderung zum Öffnen und Schließen der Augen. Nach der Ableitung wurden wiederum Blutdruck und Puls gemessen, das allgemeine Befinden protokolliert und die neurologischen Elementarbefunde kontrolliert.

Zwischen den drei Versuchen verstrich bei jeder Versuchsperson eine Woche als Mindestspanne.

Die Versuchsreihe war randomisiert (Tab. 1). Der Verteilungsschlüssel wurde erst nach Abschluß der Untersuchung bekannt gegeben.

Tab. 1

Randomisierungsplan

Versuchsperson (Vp)	Placebo	0,5 mg WA	1,0 mg WA
1	1	3	2
2	2	1	3
3	3	2	1
4	1	3	2
5	1	2	3
6	2	3	1
7	2	1	3
8	1	2	3
9	2	1	3
10	3	2	1
11	3	1	2
12	1	3	2
13	3	2	1
14	3	2	1
15	2	3	1
16	2	1	3
17	1	3	2
18	3	2	1

2a. Ableitung des EEG

Die Elektroden wurden mit Hilfe einer Haube in zwei paramedianen Längsreihen angelegt. Sie hatten ungefähr den gleichen Abstand voneinander und wurden frontal, präzentral, zentral, parietal und okzipital angebracht. Die Raschen Augenbewegungen (RAB) und die Langsamen Augenbewegungen (LAB) wurden mit Hilfe von Klebeelektroden registriert, die am äußeren Augenwinkel befestigt wurden. Die Pulsfrequenz wurde durch das EKG (Extremitätenableitung I) bestimmt. Die Atemfrequenz wurde mit Hilfe eines Thermistors ermittelt, der vor einer Nasenöffnung befestigt wurde.

Die Kurven wurden mit dem Neuroscript der Firma Hellige registriert: auf den Kanälen 1-8 das EEG, auf 9 das Okulogramm, auf Kanal 10 das EKG, auf 11 das Pneumotachogramm (Atmung).

Die Durchlaufgeschwindigkeit des Papiers betrug 15 mm/sec.

3. Material

Zur Auswertung standen 54 EEG Kurven, von jeder Versuchsperson drei Aufzeichnungen von 60 Minuten und die Angaben über das subjektive Befinden zur Verfügung (Tab.2).

Tab. 2

Signatur, Alter und Gewicht der Versuchspersonen

Vf	1	H.L.	25 Jahre	65 kg Gewicht
	2	K.Sch.	26	70
	3	R.Sch.	23	65
	4	D.B.	35	75
	5	G.M.	24	67
	6	H.N.	28	76
	7	R.R.	28	70
	8	Ch.L.	22	55
	9	F.L.	30	82
	10	H.B.	30	65
	11	P.R.	26	58
	12	M.H.	31	76
	13	G.T.	26	63
	14	F.W.	24	64
	15	G.H.	22	76
	16	W.M-S.	28	86
	17	K.P.	27	68
	18	M.K.	24	65

Mittelwert:	26,6 Jahre	67 kg Gewicht
-------------	------------	---------------

Die Mehrzahl der Versuchspersonen hatte geschlafen. Puls und Atemfrequenz wurden pro Minute ausgezählt, das EEG visuell von einem auf diesem Gebiet besonders erfahrenen Arzt ausgewertet. Innerhalb von zwei Minuten wurden jeweils drei Werte aufgeschrieben, das entspricht drei 40 sec. Epochen. Die Vigilanzindizes wurden in einer von Kugler modifizierten Einteilung nach Loomis bestimmt (Tab.3). Bei allen Bestimmungen sind die Indexwerte geschätzte Durchschnittswerte aus den einzelnen Epochen. Für ihre graphische Darstellung wird die Treppenform angewandt. Die Menge der raschen und langsamen Augenbewegungen RAB und LAB wurden mit Indexzahlen bezeichnet.

Die Indexzahlen reichen von 10 bis 0. Die Indexzahl 10 entspricht einem 100 % Index, das heißt, während der ganzen 40 Sekunden-Epoche waren Augenbewegungen vorhanden, bei der Zahl 5 nur in der Hälfte der Zeit, bei 0 waren in dieser Zeit keine Augenbewegungen vorhanden. Die Ergebnisse von jedem Versuch wurden in 54 Einzelkurven (sogenannten Vigilo-Somnogrammen) aufgezeichnet. Für alle Placebo-, 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol und 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol-Versuche wurde je eine Verlaufsdarstellung der Mittelwerte aus den zugehörigen Einzelkurven angefertigt.

Tab. 3

Vergleichende Übersicht über die Schlafstadien
(nach Kugler 1966)

						EEG-pattern			
Rechtschaffen and Kleitman	Dement and Kleitman	Loomis	Roth	Gibbs	Clinical state	Kugler	Activity	Reaction	
W						A ₀	α-occ., normal variant	vis. block. reaction (VBR)	
1	I	A	1	very light sleep	reduced vigilance	A ₁ A ₂	α-diffusion α low, rare, slowed, φ low	VBR VBR paradox.	
			2a	very light sleep	sleepiness	B ₀	φ low, α isolated	none	
			2b 2c			B ₁ B ₂	φ low to middle high φ middle high, α rare	low vertex waves high vertex waves	
2		II	C	3	light sleep	light sleep	C ₀ C ₁ C ₂	φ high, 30% of time, α φ high, 50% of time, α φ high, slow, contin.	K-complex
3		III	D	4	moderately deep sleep	moderate sleep	D ₀ D ₁ D ₂	δ 30% of time δ 50% of time δ 80% of time	slow K-complex δ-activation
4		IV	E	5	very deep sleep	deep sleep	E ₀ E ₁ E ₂	δ continuous δ very high δ very high and slow	none
REM	V	REM	0	early mom. sleep	rapid eye movements	B	φ low, α isolated	none low vertex waves	

A_0 stellt hierbei das Wachstadium dar. A_1 und A_2 werden die Stadien der verminderten Vigilanz ("Unterwachheit") bezeichnet. Charakteristisch für das Einschlafen sind vorübergehendes Abflachen der Kurven mit Ersatz des α -Rhythmus durch niedrige θ -Wellen (B_0) und der Zunahme niedriger β -Wellen und Vertexwellen (B_1). Kennzeichen des leichten Schlafes sind hohe θ - und β -Wellen. Das Verhalten bei mittlerem und tiefem Schlaf (D-Stadium) ist gekennzeichnet durch Amplitudenzunahme und Frequenzminderung der β -Wellen.

Tab. 4

Vergleichstabelle für die Transformation der Schlafstadienbezeichnung in Zahlenwerte und in die internationale Klassifikation (nach Rechtschaffen und Kales 1968)

A_0	= 0	W- Stadium
A_1	= 1	
A_2	= 2	
B_0	= 3	I- Stadium
B_1	= 4	
B_2	= 5	
C_0	= 6	II- Stadium
C_1	= 7	
C_2	= 8	
D_0	= 9	III- Stadium
D_1	= 10	
D_2	= 11	
E_0	= 12	IV- Stadium

Damit ist eine verteilungsfreie Bestimmung der Schlaf-tiefe nach dem EEG in einzelnen Messklassen möglich (Tab. 4).

Die Verteilungsfreie Zahlenfolge erlaubt keinen exakten Rückschluß auf die Schlaftiefe, d.h. im Stadium 10 ist die Schlaftiefe nicht die doppelte des Stadiums 5, sondern eine bloß willkürlich eingestufte Rangfolge wie bei der Beurteilung von Schulnoten.

III BEOBSACHTUNGEN

1. Auswertung des EEG und Einzeldarstellungen

Die Elektroenzephalogramme der einzelnen Versuchspersonen zeigten weder nach der Gabe von Placebo, von 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol noch nach 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol besondere Unterschiede der Aktivitätsformen (Abb. 1, 2 und 3).

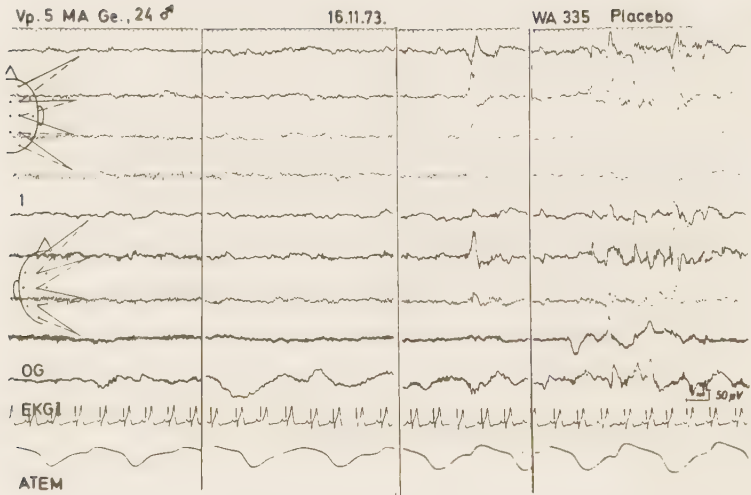


Abb. 1

Spontanschlafstadien nach Placebo
(Vp 5, G.M., 24 a vom 16.11.1973)

Ausgangsverhalten mit regelmäßiger, spindliger 10/sec Tätigkeit, (W-Stadium, linker Bildteil). Übergang in niedrige gemischte Tätigkeit mit 9 - 10/sec Wellen und unterlagerten 5 - 6/sec (Schläfrigkeitsstadium, A₂ bzw. EEG-Stad.I), sodann bilateraler K-Komplex bei gemischter, niedriger, langsamer und rascher, spärlicher EEG-Aktivität und Serien von langsamen Bulbusbewegungen (im leichten Schlaf, B₂ bzw. Stad.II). Anschließend unregelmäßige, bilaterale 1-3/sec Serien mit bilateralen steilen Wellen (mittlere Schlafstadien, D₀ bzw. EEG Stad.III) im rechten Bildteil.

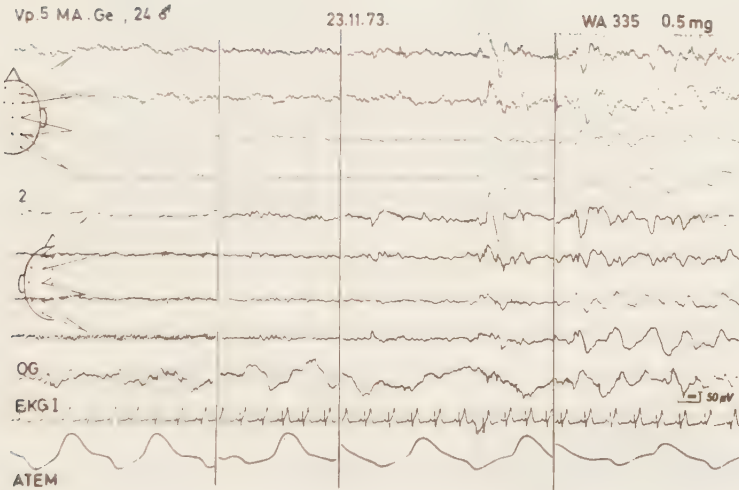


Abb. 2 Schlafstadien nach 0.5 mg
Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol
(Vp 5, G.M. 24 a vom 23.11.1973)

Normales Ausgangsverhalten (linker Bild-
teil), Übergang in Schläfrigkeit, an-
schließend leichtes Schlafstadium mit
kleiner Vertex-Welle und unregelmäßigem
K-Komplex (von den spontanen leichten
Schlafstadien nach Placebo formell nicht
unterscheidbar), sodann bilaterale 1-2/sec
Tätigkeit bei mittleren Schlafstadien
(rechter Bildteil).

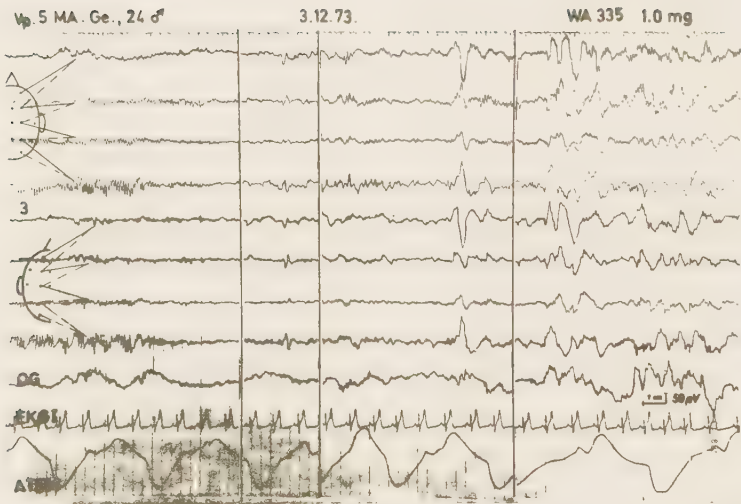


Abb. 3 Schlafstadien nach 1.0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol
(Vp 5, G.M. 24 a vom 3.12.1973)

Normales Ausgangsverhalten (linker Bildteil).
Übergang in leichte Schlafstadien mit kleiner Vertexwelle und K-Komplex (formell vom Spontanschlaf nach Placebo nicht unterscheidbar), sodann Übergang in bilaterale 2-3/sec Tätigkeit und Sigma-Spindeln, entsprechend mittlerem Schlafstadium (rechter Bildteil).

Aus den 54 graphischen Einzeldarstellungen der Vigilo-Somnogramme konnte man vorerst nur die unterschiedliche Aufmerksamkeitsspannung und Schlafbereitschaft der einzelnen Personen entnehmen. Der Unterschied war bei den einzelnen unter gleichen Bedingungen durchgeführten EEG-Ableitungen zwischen den einzelnen Versuchspersonen erheblich.

Die größte erreichte Schlaftiefe war D₁. Sie wurde in zwei Versuchen erreicht. Einmal von Vp.3 im dritten Versuch, nach der Einnahme des Placebo, das anderemal von der Vp.5 im zweiten Versuch nach der Einnahme von 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol.

Überhaupt nicht schläfrig war nur die Vp.14, und zwar im dritten Versuch nach der Einnahme des Placebo.

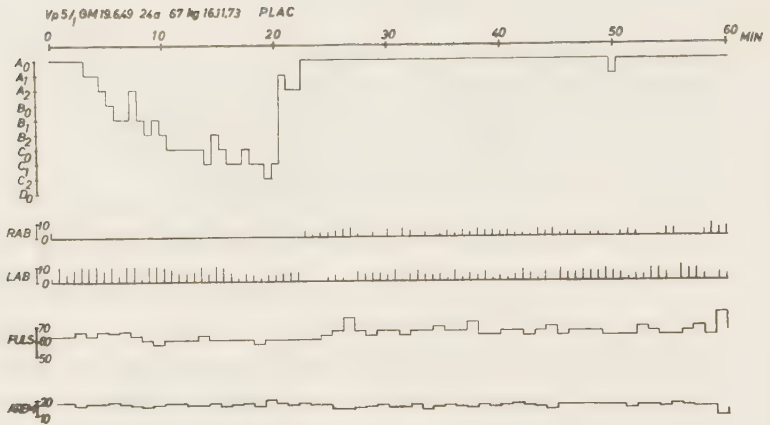


Abb. 4 Beispiel einer Einzeldarstellung nach der Gabe von Placebo (Vp. 5, G.M.)

Rascher Übergang in spontane mittlere Schlafstadien. Nach 20 Minuten plötzliches Erwachen. Die raschen Augenbewegungen (RAB) fehlen bei Schläfrigkeit, bei Erwachen treten sie sofort wieder auf. Langsame Augenbewegung (LAB) sind während der ganzen Untersuchung vorhanden, jedoch erwartungsgemäß am häufigsten während der Periode der Schläfrigkeit. Der Puls ist während der Periode der Schläfrigkeit etwas niedriger als davor und danach.

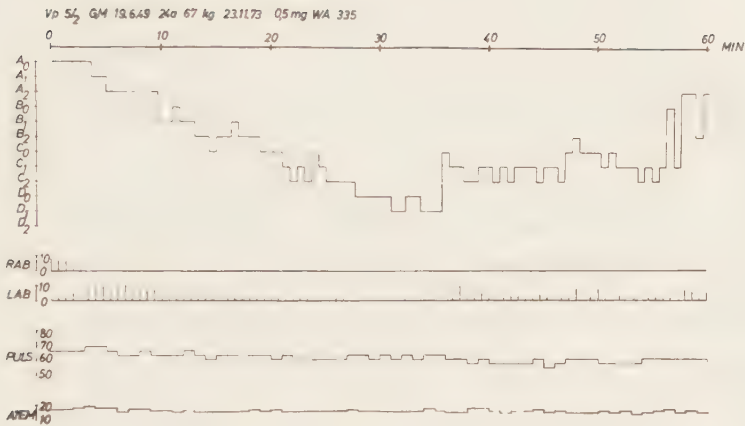


Abb. 5 Die gleiche Versuchsperson nach der Gabe von 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol (Vp. 5, G.M.)

Schneller Übergang in mittlere Schlafstadien. Der Schlaf hält während der ganzen Untersuchung an. Am Ende des Versuches Übergang in leichten Schlaf und langsames Erwachen. RAB sind während der ganzen Zeit des Schlafes erloschen. In der Periode des tiefsten Schlafes sind auch LAB kurzzeitig nicht vorhanden. Geringes Absinken der Pulsfrequenz nach dem Einschlafen.



Abb. 6

Die gleiche Versuchsperson nach der Gabe von 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol (Vp. 5, G.M.)

Schnelles Erreichen mittlerer Schlafstadien, jedoch unruhigerer Schlaf als nach 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol. Die Versuchsperson verbleibt im leichten Schlaf und kommt wiederholt dem Stadium des Aufwachens nahe. Während des ganzen Versuches keine RAB. Während der mittleren Schlafstadien sinkt auch jedesmal die Anzahl der LAB. Bei Puls und Atmung sind keine Besonderheiten feststellbar.

Vergleicht man alle Versuche an der Versuchsperson 5 (Abb. 4, 5 und 6), so läßt sich feststellen, daß die Versuchsperson im zweiten Versuch nach der Gabe von 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol die tiefsten Schlafstadien erreichte.

Abweichend davon zeigte sich bei anderen Versuchspersonen die größte Schlaftiefe nach Placebo (Abb. 7, 8 und 9), bei anderen nach 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol (Abb. 10, 11 und 12), bei anderen war kein wesentlicher Unterschied erkennbar (Abb. 13, 14 und 15).

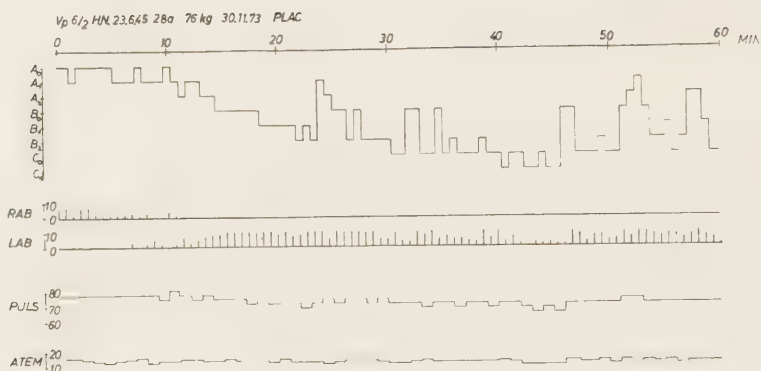


Abb. 7 Vp 6 nach der Gabe von Placebo im zweiten Versuch

Langsamer Übergang in leichte Schlafstadien, dabei Erlöschen der raschen Augenbewegung (RAB) und Eintreten langsamer Bulbusbewegungen (LAB); diese werden bei Erreichen des Stadiums C₀ bis C₁ weniger, welches die tiefsten Schlafstadien während dieses Versuches sind. Geringes Absinken der Pulsfrequenz beim Einschlafen. Keine sichtlichen Veränderungen der Atemfrequenz.

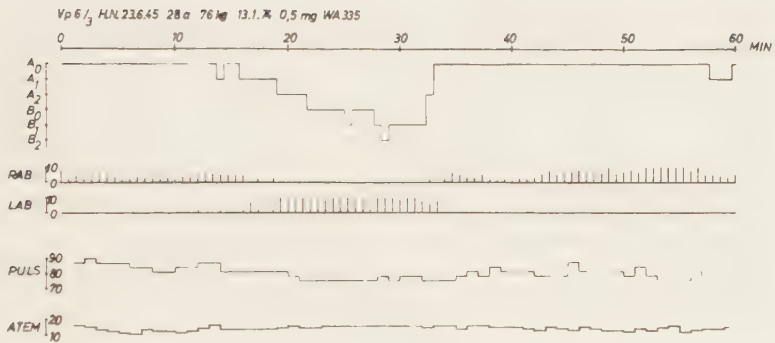


Abb. 8 Vp 6 nach 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-
Antrol im dritten Versuch

Erst nach ungefähr 15 Minuten Eintreten von Schläfrigkeit und Übergang in leichten Schlaf. Während dieses Stadiums Erlöschen der RAB und Auftreten von LAB. In etwa der Mitte des Versuches wacht die Versuchsperson wieder auf. Während der Zeit des Schlafens absinken der Pulsfrequenz.

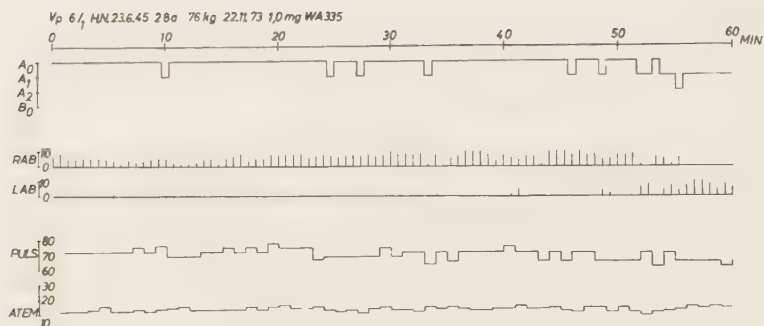


Abb. 9

Vp. 6 nach 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperi-
dyliden-Antrol

Während des ganzen Versuches Wachheit, nur
ab und zu geringes Absinken der Vigilanz.
Gegen Ende des Versuches etwas zunehmende
Schläfrigkeit, somit Erlöschen der RAB und
Auftauchen von LAB. Die Pulsfrequenz sinkt
während des Versuches leicht ab, besonders
stark am Ende bei beginnender Schläfrigkeit.

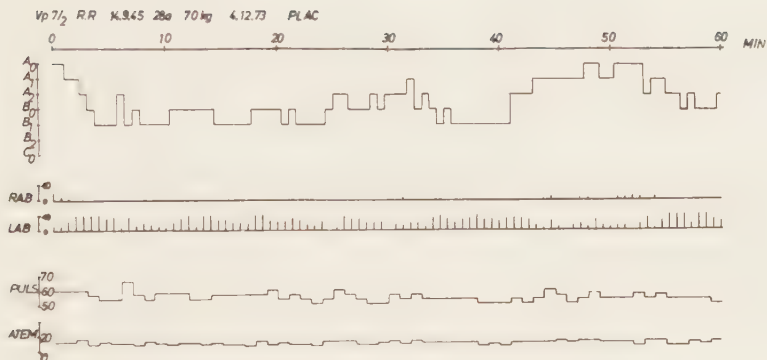


Abb. 10 Vp. 7 nach Einnahme des Placebo im zweiten Versuch

Rasche Ermüdung und Übergang in ganz leichten Schlaf. Um die 50. Minute Erwachen und wieder Schláfrigkeit. Keine RAB während des ganzen Versuches, bis auf die Zeit des kurzfristigen Erwachens.

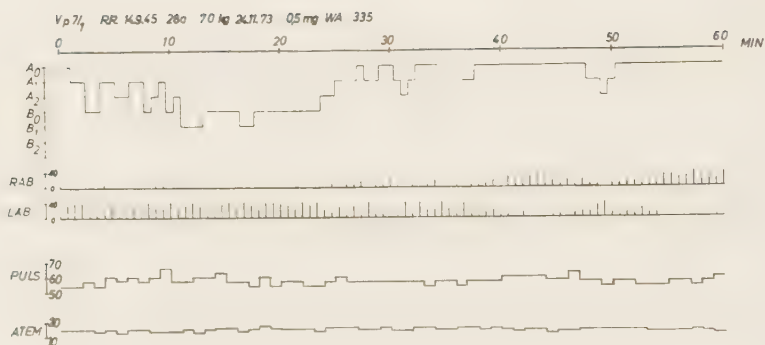


Abb. 11 Vp. 7 im ersten Versuch nach 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol

Rasche Ermüdung, jedoch wird nur flüchtiger Schlaf erreicht, während dieser Zeit nur wenig RAB. LAB treten gehäuft auf. Nach ca. 30 Minuten Erwachen. Von dann an Wechsel zwischen Wachzustand und leichter Vigilanzmin-
derung. Während dieser Periode treten wieder RAB auf. Puls und Atmung ohne nennenswerte Änderung.

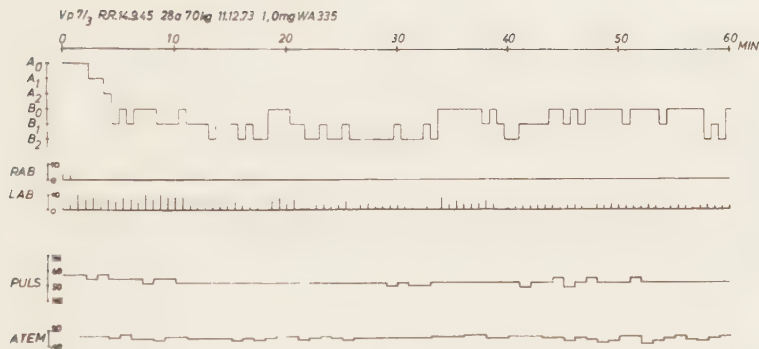


Abb. 12 Vp. 7 im dritten Versuch nach 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol

Rasches Einschlafen und Erreichen sehr leichten Schlafes, der aber bis Ende des Versuches anhält. Während des ganzen Versuches keine RAB. LAB während des ganzen Versuches vorhanden, gegen Ende abnehmend. Nach Eintritt der Schläfrigkeit Absinken der Pulsfrequenz.

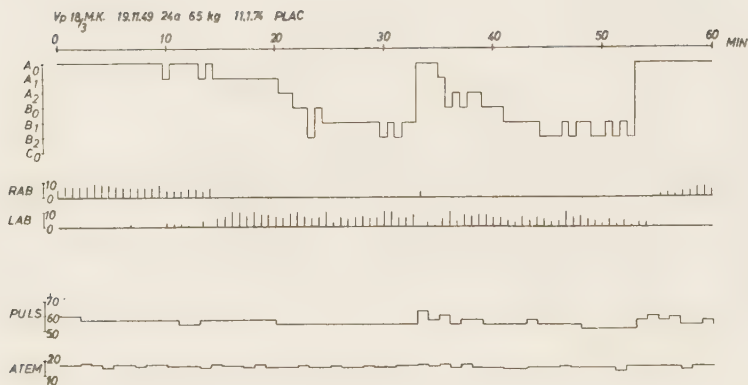


Abb. 13 Vp. 18 im dritten Versuch nach der Einnahme von Placebo

Nach 10 Minuten Eintritt von Schläfrigkeit, Übergang in leichten Schlaf, Wechsel von Erwachen und Schläfrigkeit. Die Pulsfrequenz nimmt jedesmal beim Erwachen leicht zu.

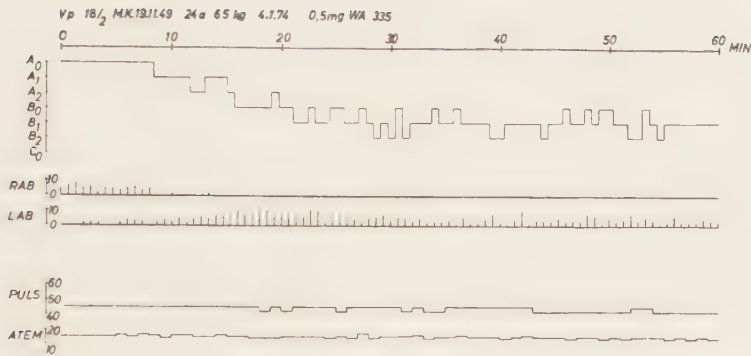


Abb. 14 Vp. 18 im zweiten Versuch nach 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol

Nach 10 Minuten beginnende Schläfrigkeit mit Verfall in leichten Schlaf, der bis Ende des Versuches mit nur geringen Schwankungen anhält. Während dieser Zeit keine RAB.

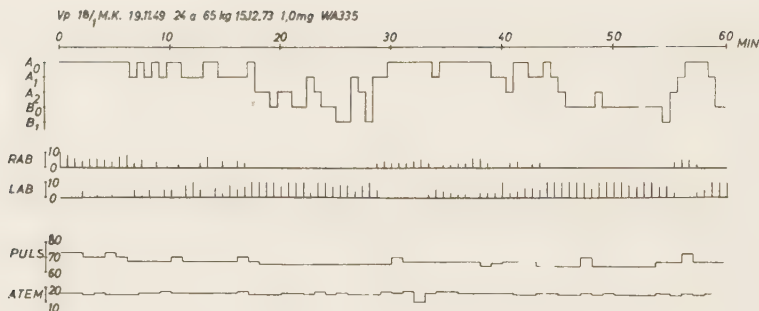


Abb. 15 Vp. 18 im ersten Versuch nach 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol

Schneller Wechsel zwischen Einschlafen, leichtem Schlaf und Erwachen. In den Perioden des Wachens Auftreten von RAB, die bei zunehmender Schläfrigkeit wieder erlöschen. LAB sind während des Wachzustandes kaum oder nur geringfügig vorhanden, bei zunehmender Schläfrigkeit tauchen sie gehäuft auf. Nach beginnender Ruhe sinkt der Puls etwas.

Eigentlichen Aufschluß über die Tendenzen zur Schläfrigkeit gaben jedoch erst die Mittelwertskurven, die aus den drei Gruppen von zusammengehörigen Verläufen von den 54 Einzeldarstellungen angefertigt wurden.

2. Mittelwertskurven des EEG

a. Vigilanzen

Zeichnerisch und rechnerisch wurden die Mittelwerte der Vigilanzindices erstellt. Bei der Mittelwertsberechnung der Vigilanzindices wurde wie folgt vorgegangen: Die Vigilanzindices wurden nach Tabelle 4 in Zahlenwerte transformiert. Das ergab für jede Versuchsperson alle 40 sec. einen Zahlenwert. Wenn innerhalb einer Versuchsgruppe (Placebo, 0,5-, 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol) für jede 40 sec.Epoche gesondert alle 18 Werte (da 18 Versuchspersonen) zusammengezählt wurden, erhielt man einen Wert, der, geteilt durch die Anzahl der Versuchspersonen, den Mittelwert der Vigilanzindices in Zahlenform ausdrückte, der jeweils in den einzelnen 40 sec. Epochen vorlag. Mit Hilfe dieser Werte wurden die Mittelwertskurven angefertigt. Nach Anfertigung der Kurven wurde für alle drei Versuchsgruppen jeweils der Gesamtmittelwert der Vigilanzindices errechnet. Dieser ergab sich jeweils aus der Summe der Werte der 40 sec. Epochen, geteilt durch die Anzahl der 40 sec. Epochen.

Diese Werte betragen für

Placebo	2,1
0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol	2,4
1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol	2,1

Die höheren Indices drücken ein stärkeres Abweichen vom Ausgangsverhalten aus.

Bei der Berechnung wurden nicht völlig zu Recht die arithmetischen Mittel der einzelnen Vigilanzindices bestimmt. Da es sich bei den EEG-Stadien um verteilungsfreie Rangklassen handelt, wäre die Bestimmung von Medianwerten besser gewesen. Die Korrektur der Werte zeigte jedoch nur unbedeutende Abweichungen, so daß das wesentliche auch an den Mittelwerten gezeigt werden kann und die Darstellung der Medianwerte einer späteren Zusammenstellung überlassen bleibt.

Interessant ist die Tatsache, daß bei der Gabe von 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol ein höherer Indexwert ermittelt wurde, als bei der Einnahme von 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol. Bei der etwas geringeren Dosis von 0,5 mg tritt der sedierende Effekt also stärker in den Vordergrund. Die Tatsache, daß nach 1,0 mg der Wert von dem des Placebo nicht verschieden ist, scheint mit den

später noch darzustellenden Nebenwirkungen zusammenzuhängen. Vergleicht man den Verlauf der beiden Mittelwertskurven 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol und 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol miteinander, so sieht man, daß die Schläfrigkeit nach 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol zwar schneller eintritt, nach 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol aber länger anhält und daß nach 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol der Schlaf auch etwas tiefer ist als nach 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol (Abb. 16, 17 und 18).

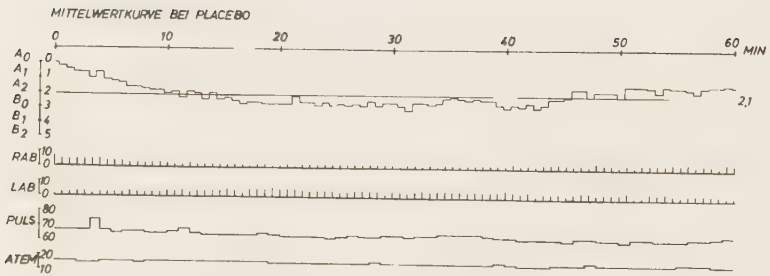


Abb. 16 Mittelwertskurve nach Placebo

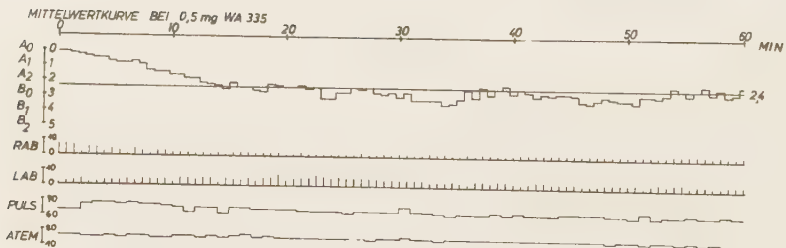


Abb. 17 Mittelwertskurve bei 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol

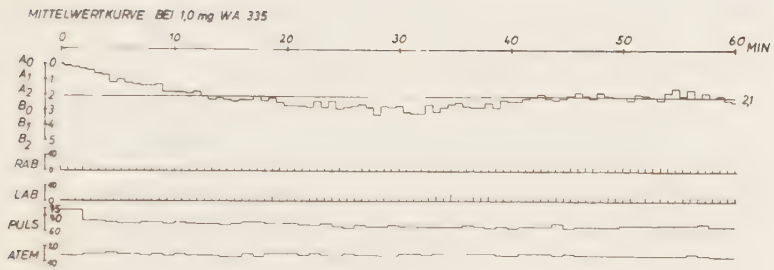


Abb. 18 Mittelwertskurve nach 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol

Vigilanz-Indices / 10 Min Epochen

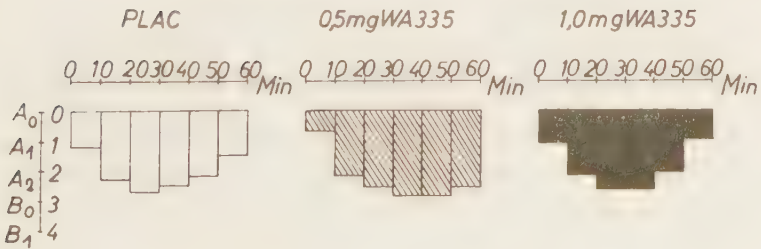


Abb. 19 Die Vigilanzindices in Zahnminutenepochen

Errechnet man die Mittelwerte der Vigilanzindices nicht für die ganze Zeit, sondern für sechs aufeinanderfolgende zehn Minuten-Epochen, so ergibt sich folgendes Bild (Abb. 19) :

a) Nach Placebo bemerkt man ein relativ gleichmäßiges Ansteigen der Mittelwerte mit einem Maximum im dritten Zahnminutenblock und ein ebenso gleichmäßiges Absinken bis nahe dem Ausgangswert im sechsten Zahnminutenblock.

b) Nach 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol ein annähernd gleich rasches Ansteigen der Indices bis zum dritten Zahnminutenblock und ein Erreichen der Höchstwerte im vierten und fünften Zahnminutenblock (dem Zeitraum von der 30. bis zur 50. Minute). Im letzten Zahnminutenblock ist der Wert nur wenig geringer.

c) Nach 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol steigen die Werte wie bei den anderen Versuchen bis zum dritten Zahnminutenblock an, verharren aber im vierten Zahnminutenblock auf diesem Maximum, das jedoch nicht so groß ist wie das Maximum nach 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol und fallen im sechsten Zahnminutenblock rasch zum Ausgangswert ab.

Daraus scheint sich ein Hinweis auf zunehmende Nebenwirkungen von 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-An-trol nach einem Induktions- und Anflutungsstadium zu ergeben, wodurch das Anhalten sedierender Effekte wie bei der geringeren Dosis verhindert wurde; möglicherweise wirkten propriozeptive Aferenzen bei dem mehrmals geklagten subjektiven Unbehagen den sedierenden Effekten entgegen und waren stärker als diese. Eine weitere Möglichkeit bestünde darin, daß durch die größere Dosis eventuell auf dem Weg über stärkere Enzyminduktion die Metabolisation der Substanz beschleunigt wird und dadurch ihr sedierender Effekt früher erlischt. Ein ähnlicher Vorgang ist aus pharmakologischen Untersuchungen über die therapeutische Wirkung von Nortriptylin allerdings bei langfristigen Kontrollen von ASBERG und KRAGH-SORENSEN festgestellt worden.

Von den 18 Versuchspersonen hatten 12 "reguläre Unterschiede", d.h. ihre Kurven verhielten sich wie die Mittelwertskurven. Die restlichen sechs (6) hatten "areguläre Unterschiede", d.h. sie verhielten sich anders als die Mittelwertskurven.

3. Puls und Atmung

Die Mittelwertskurven von Puls und Atmung zeigen erwartungsgemäß mit zunehmender Schläfrigkeit ein Absinken der Herzfrequenz, das man auch aus den Einzeldarstellungen entnehmen konnte.

Ein Unterschied nach Einnahme der verschiedenen Dosen bzw. nach dem Placebo ist jedoch nicht feststellbar. Bei allen drei Mittelwertskurven beträgt die Herzfrequenz 64 pro Minute.

Auch auf die Atmung scheinen die verschiedenen Dosen des Medikaments keinen Einfluß auszuüben, die durchschnittliche Atemfrequenz liegt nach beiden Dosen und nach Placebo bei 15 pro Minute.

4. Okulogramm

Die registrierten raschen Augenbewegungen (RAB) zeigen ein reguläres Verhalten: mit zunehmender Schläfrigkeit nehmen sie ab, um, wie in den Einzelkurven zu sehen ist, bei einem bestimmten Schlafstadium ganz zu erlöschen. Dieser Zeitpunkt ist bei den einzelnen Versuchspersonen verschieden. Bei der Mehrzahl der Versuchspersonen er-

löschen die RAB bereits beim ersten Erreichen des EEG-Stadiums B₀. Die RAB scheinen nur von der Schlaf-tiefe, jedoch nicht von der Dosis im einzelnen Ver-such abzuhängen, da sie weder in den Einzelversuchen noch beim Vergleich der Mittelwertskurven bemerkens-werte Häufigkeitsunterschiede zeigten. Die langsamen Augenbewegungen LAB setzen ein, wenn die RAB abnehmen, das spricht für eine bestimmte Beziehung der LAB zu den RAB. Beim Übergang in tiefere Schlafstadien nehmen die LAB wieder ab (vergleiche Abb. 4 bis 15), um bei Errei-chen von EEG-Stadien wie C₂ oder D₀ zu erlöschen.

Die Gesamtwerte der Indexzahlen ergeben

für RAB bei Placebo 2,7

bei 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol 2,3

bei 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol 2,5

für LAB bei Placebo 3,5

bei 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol 3,7

bei 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol 3,2

Aus diesen Zahlen kann man entnehmen, daß eine große Ab-hängigkeit der Augenbewegungen von der Vigilanz besteht, daß jedoch keine davon unabhängigen weiteren Unterschiede in Abhängigkeit von der Dosis des Wirkstoffes auftreten.

5. Bestimmte Graphoelemente

Die Indexwerte für bestimmte Graphoelemente (Abb.21) zeigen Unterschiede; die größten bestehen bei den Sigmaspindeln der leichten Schlafstadien. Die Häufigkeit der Sigmaspindeln zeigt nach 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol einen fast doppelt so großen Wert wie nach Placebo (flüchtige Schläfrigkeitsstadien ausdrückend). Nach 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol ist der Wert erheblich geringer als nach 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol.

Auch diese Beziehungen scheinen mit den bereits erwähnten Nebenwirkungen, die einer weiteren Zunahme der Schläfrigkeit nach doppelter Dosis entgegenwirken, zusammenzuhängen.

Die Verteilungsprofile der Sigmaspindeln zeigen nach 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol verhältnismäßig hohe Werte in leichten Schlafstadien, die in den Verlaufsprofilen der Vigilanzindices (aus den Zahnminutenepochen) aber nur in den Initialstadien dominieren.

Die großen Anteile der Sigmaspindeln lassen annehmen, daß der Wirkstoff rasche EEG- Tätigkeit aktiviert.

Auch die K-Komplexe (Abb. 24) weisen auf flüchtige leichte Schlafstadien nach 1,0 mg, die aber offenbar durch häufige Weckreaktionen im weiteren Verlauf unterbrochen werden.

Interessant ist weiterhin die Verteilung der Theta-
gruppen (Abb. 23) im Wachzustand A_n bis A_1 , die als Ausdruck einer Funktionslabilität gewertet werden können:

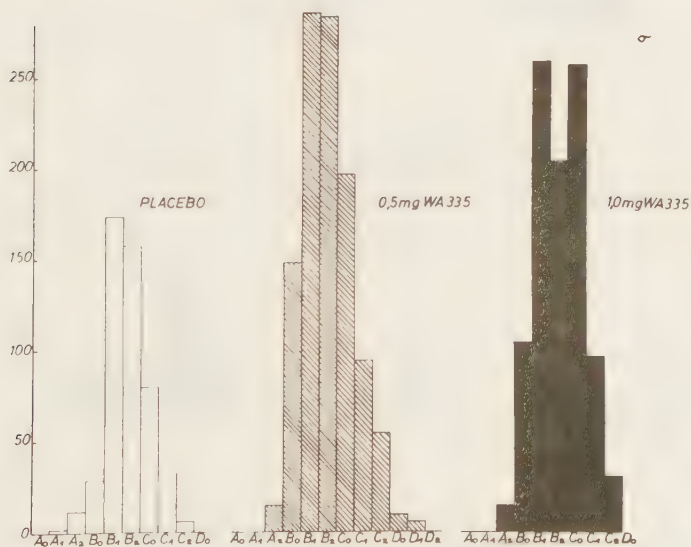
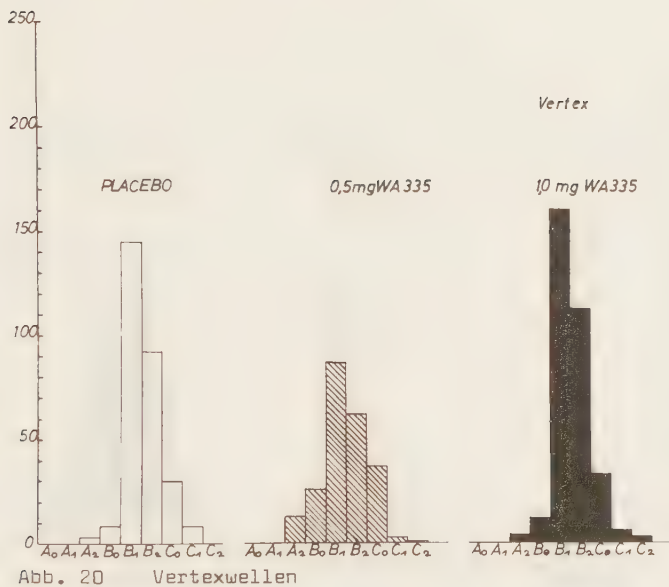
sie sind nach 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-
Antrol häufiger als nach Placebo und 0,5 mg Dihydro-
Methyl-Piperidyliden-Antrol. Solche Thetagruppen kön-
nen häufig in längeranhaltenden Wachheits-Stadien mit
reduzierter Vigilanz ("Unterwachheit") beobachtet wer-
den, vermutlich dann, wenn intrinsische oder extrin-
sische Wahrnehmungen zu gedämpften Emotionen führen.
Sie kommen auch in den besonderen Bewußtseinsstadien
des Meditierens vor (KUGLER 75).

Die Vertexwellen (Abb. 20) zeigen keine beson-
deren Unterschiede zwischen Placebo und 1,0 mg
Wirkstoff, jedoch niedrige Indices nach 0,5 mg
Wirkstoff. Das dürfte mit geringen Anteilen von
 B_1 - Stadien und dem rascheren Übergang in B_2 -
und C- Stadien nach 0,5 mg Wirkstoff zusammen-
hängen.

Tab. 5

Anzahl der 40 sec. Epochen mit einzelnen Stadien
bei den verschiedenen Bedingungen.

Plac	553	313	125	106	193	126	63	36	15	10	6
0,5 mg W.	452	288	222	194	164	135	96	32	21	12	2
1,0 mg W.	556	311	137	133	158	131	104	41	17	1	
	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁	J ₂	J ₀	J ₁



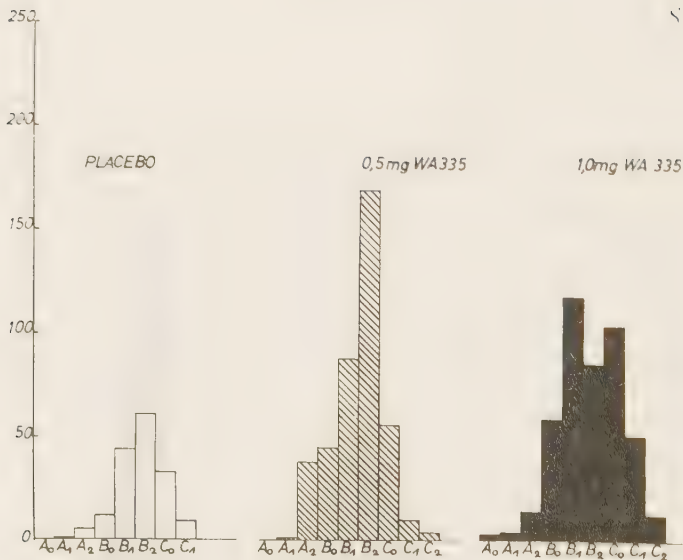


Abb. 22 Rho- Wellen oder Lambdoidwellen (ρ)

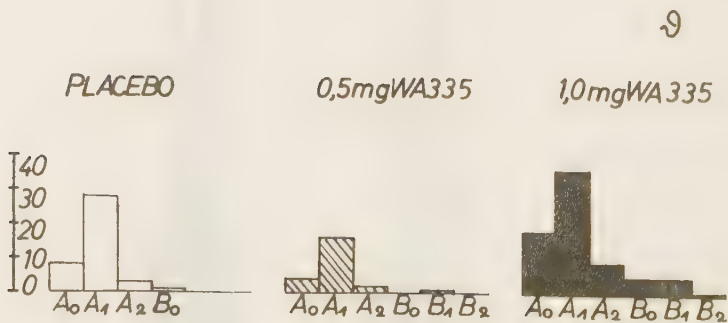


Abb. 23 Thetagruppen (θ)

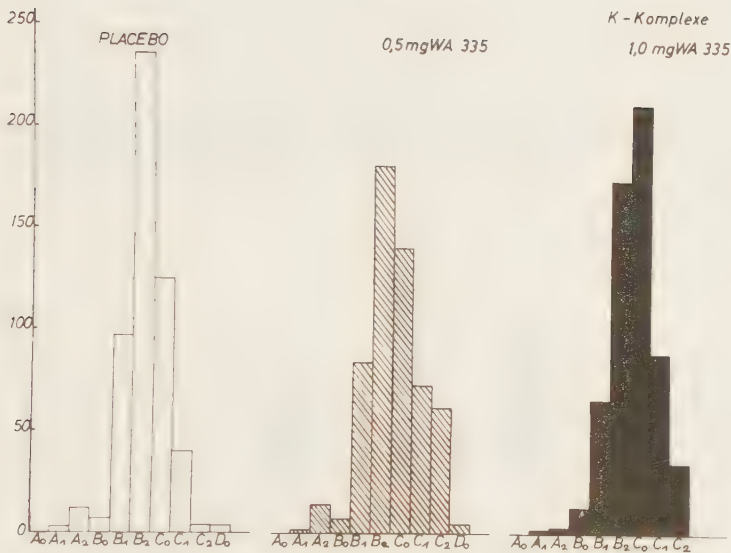


Abb. 24 K-Komplexe

Abb. 20 bis 24 : Indexwerte bzw. Häufigkeit bestimmter Graphoelemente in den einzelnen EEG-Stadien von 18 Versuchspersonen nach der Einnahme von Placebo, 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol und 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol

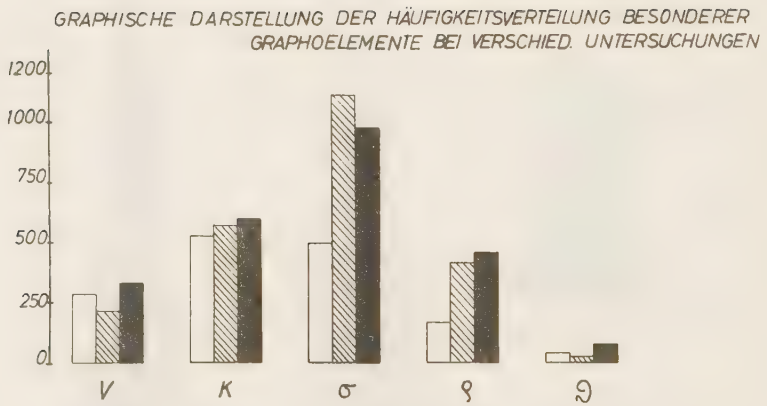


Abb. 25 Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung besonderer Graphoelemente bei verschiedenen Untersuchungen

Placebo

V			3	8	145	92	30	8			
K		3	12	7	97	236	125	40	4	4	
G		2	12	29	174	158	80	33	6		
P		1	5	12	44	61	33	9			
W	8	28	3	1							

A₀ A₁ A₂ B₀ B₁ B₂ C₀ C₁ C₂ D₀ D₁

0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol

V			13	26	87	62	27	3	1		
K		2	14	7	84	182	141	73	62	5	
G			31	149	287	285	188	95	55	10	6
P		1	38	45	88	169	6	10	4		
W	4	16	2		1						

A₀ A₁ A₂ B₀ B₁ B₂ C₀ C₁ C₂ D₀ D₁

1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol

V			4	12	161	113	33	6	3		
K		2	3	13	66	175	213	89	35		
G			15	104	260	205	258	97	31		
P	3	4	14	59	118	86	104	51	14		
W	18	36	9	5	5	1					

A₀ A₁ A₂ B₀ B₁ B₂ C₀ C₁ C₂ D₀ D₁

Tab. 5 Indexwerte der Graphoelemente bezogen aus Vigilanzstadien

6. Subjektive Empfindungen

Nach den EEG-Ableitungen wurden die Versuchspersonen jeweils am darauffolgenden Tag nach den subjektiven Empfindungen befragt (Tab. 6). Die meisten Beschwerden wurden nach der Gabe von 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol angegeben. Hierüber wird in der Arbeit von BINGEMANN berichtet.

Tab. 6 Subjektive Empfindungen der Versuchspersonen

Vp	Placebo	0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol	1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrrol
1	o.B.	o.B.	klagt über ziemliche Müdigkeit
2	o.B.	fühlt sich sehr erschlagen und muß sich hinlegen	empfindet eine äußerst störende Müdigkeit
3	o.B.	leicht müde, hungrig	sehr müde, Proband berichtet, daß er fast kollabiert wäre
4	o.B.	leicht müde und verschlafen	muß sich zu Hause hinlegen und verschläft den Rest des Tages
5	o.B.	o.B.	sehr müde
6	o.B.	o.B.	o.B.
7	o.B.	sehr müde, muß sich hinlegen	leicht müde
8	o.B.	o.B.	o.B.
9	leicht müde	fühlt sich sehr müde, muß sich hinlegen	ist kaum mehr in der Lage mit dem Auto nach Hause zu fahren, fühlt sich sehr müde und schlecht, verschläft den Rest des Tages
10	leicht müde	o.B.	sehr müde, starke Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit
11	o.B.	o.B.	leicht müde
12	o.B.	o.B.	leicht müde
13	o.B.	leicht müde	sehr müde und gereizt
14	o.B.	o.B.	leicht müde
15	sehr müde muß sich hinlegen	o.B.	o.B.
16	o.B.	o.B.	o.B.
17	o.B.	leicht müde	starke Müdigkeit
18	o.B.	erhebliche Müdigkeit	sehr müde

7. Neurologische Elementarbefunde

Sie zeigten keine verwertbaren Unterschiede.

Auf ihre Einzelheiten wird in der Arbeit von

BINGELMANN eingegangen.

IV DISKUSSION

Durch die Anordnung im doppelten Blindversuch wurde eine suggestive Beeinflussung der Versuchspersonen und der Untersucher ausgeschaltet. Der Randomisierungsplan wurde erst nach dem Auswerten der EEG-Kurven bekanntgegeben. Die Placebo-vergleiche brachten den Vorteil, daß der psychische Effekt, der fast immer bei der Einnahme von Medikamenten besteht, abgegrenzt werden konnte.

Es war mit einer Gewöhnung der Versuchspersonen an die Untersuchungsbedingungen zu rechnen, was eine zunehmende Schläfrigkeit beim zweiten und dritten Versuch mit sich bringen konnte. Das wurde durch die unterschiedliche Reihenfolge der Wirkstoff- und Placebogaben ausgeglichen.

Die Untersuchungsergebnisse wurden von der Tatsache beeinflußt, daß die Versuchspersonen ungleiche Vorbedingungen hatten, wie z.B. viel oder wenig Schlaf in der Nacht zuvor und verschiedene psychische Verfassung.

Aus den Mittelwerten der Vigilanzindizes Placebo = -2,1, 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol = 2,4 und 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol = 2,1 ergibt sich, daß der sedierende Effekt der Dosis von 0,5 mg Wirkstoff größer zu sein scheint, als der von 1,0 mg.

Dies dürfte durch die den sedierenden Effekt störenden Nebenwirkungen bedingt sein, die bei der höheren Dosis stärker in Erscheinung traten (Tab. 6).

V ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei 18 gesunden männlichen Versuchspersonen wurde der sedierende Effekt von Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antröl mit Hilfe von elektroenzephalographischen und klinischen Untersuchungen ermittelt. Dieses geschah in einem doppelten Blindversuch mit Untersuchungen nach Placebo, 0,5 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antröl und 1,0 mg Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antröl.
2. 15 Minuten nach Tabletteneinnahme wurden EEG, OG, EKG und Atemfrequenz für 60 Minuten registriert.
3. Nach visueller Auswertung des EEG wurden von jeder Versuchsperson Verlaufsdarstellungen der Vigilanzindices angefertigt und daraus Mittelwertskurven sowie Indexwerte für bestimmte Meßgrößen errechnet.

4. Der Indexwert für das mittlere Vigilanzniveau betrug nach Placebo 2,1 nach 0,5 mg Wirkstoff 2,4 und nach 1,0 mg Wirkstoff 2,1. Darin kommt ein sedierender Effekt der Dosis 0,5 mg Dihydro-Methyl- Piperidyliden- Antrol zum Ausdruck.
5. Aus dem Vergleich der Mittelwerte der Vigilanzindices und den Angaben über die subjektiven Beschwerden nach den Versuchen ergibt sich die Vermutung, daß der sedierende Effekt der höheren Dosis durch unangenehme Begleiterscheinungen oder pharmakologische Besonderheiten gestört ist.
6. Die großen Anzeile von raschen Wellen (sowohl Sigma- Spindeln wie Rho- Serien) lassen annehmen, dass der Wirkstoff einen besonderen Effekt auf diese raschen EEG- Aktivitäten hat.
7. Die neurologischen Elementarbefunde zeigten keine Besonderheiten und keine verwertbaren Unterschiede.

LITERATUR

1. Asberg, M.: Untersuchungen zur Pharmakinetik von Nortriptylin in Beziehung zur therapeutischen Wirksamkeit.
Vortrag bei der Preisverleihung der Anna-Monika-Stiftung an der psychiatrischen Klinik der Universität München 8.4.1975
2. Aserinsky, E.: Two types of Ocular motility occurring in sleep.
J.appl. Physiol. 8 (1955), 1-10
3. Ambrozi, L. und W. Birkmayer: Die polygraphische Registrierung des antidepressiven Effekts
Arzneimittelforschung 16/2a
(1966) 270-272
4. Baust, W.: Ermüdung, Schlaf, Traum wissent.
Verlagsges. Stuttgart 1970

5. Bingemann, H.-J.: Psychoexperimentelle Beurteilung
der Leistungsfähigkeit des Menschen
nach einem neuen Antihistaminikum
(Dihydro-Methyl-Piperidyliden-Antrol)
Inaugural-Dissertation der Ludwig
Maximilians-Universität München (1975)
6. Dement, W.C. und N. Kleitman : Cyclic Variations in EEG during sleep
and their relations to Eye Movement,
body motility and dreaming
EEG-Clin. Neurophysiol. 9 (1957) 673-689
7. Fischgold, Dreyfus-Brisac : Das Elektroencephalogramm
G. Thieme Verlag Stuttgart
8. Haas, H., Fink, H. und Härtefelder, G.: Das Placeboproblem
Fortschrittliche Arzneimittelforschung
1 (1959) 280-359
9. Kragh-Sorensen: Untersuchungen zur Beziehung zwischen
antidepressiver Wirkung und Blutspiegel
von Nortriptylin bei endogenen Depressionen.
Vortrag bei der 5. Preisverteilung der
Anna-Monika-Stiftung an der psch. Klinik
der Universität München 8.4.1975

10. Kugler, J.: Elektroencephalogie in Klinik und
 Praxis
 G. Thieme Verlag Stuttgart 1966, 2.Aufl.
11. Kugler, J.: Bestimmung der Schlafstadien mittels
 EEG, ihre Einsatzmöglichkeit und ihr
 Nutzen
 Medizinischer Monatspiegel 6 1973
12. Kugler, J. Lambda-waves in sleep
 M. Leub: Ref. EEG Klin. Neurophys. 32
 (1972) 332-333
13. Kugler, J.: Naturwissenschaftliche Betrachtungen
 des Meditierens in "Meditation"
 herausgegeben von Reiter, U.
 Mosach-Verlag München 1975
14. Kuhlo, W.: Das Hirnstrombild im Schlaf
 Münch. med. Wochenschrift 38 (1965)
15. Kuschinsky, G. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
 u. Lüllmann, H.: G. Thieme Verlag Stuttgart
16. Martine, P.: Methodenlehre der Therapeutischen
 Untersuchung
 Springer Verlag Berlin (1932)

17. Oswald, J.: Sleeping and waking, Physiology
 and Psychology
 Amsterdam, New York Elsevier 1962 IX
18. Rechtschaffen, "A manual of standardised terminology,
 Kales: technics and scoring systems of sleep
 stages of human subjects", NIH
 Publication Nr. 204 (1968)
19. Schindler, L.: Die Bedeutung des Placebos für die
 therapeutische klinische Forschung
 Arzneimittelforschung, 15 (1965) 936-940
20. Sturm, A.: Richtlinien für die klinische Prüfung
 von Arzneimitteln
 Kli. Wschr. 43 (1965), 689-700
21. Taub, S.J.: The value of double-blind studies in
 the evaluation of drugs
 The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly
 45, (1966) 88-89
22. Wagner, H.J.: Die medikamentöse Beeinflussung der
 Leistungsfähigkeit und ihrer Bedeutung
 für die Verkehrssicherheit.
 Münch. med. Wochenschr. 101 (1966) 275-282
23. Thomae, K.: Exposé WA 335
 Dr. K. Thomae GmbH-Med. Forschung Juni 1972

Herrn Prof. Dr. J. Kugler danke ich für
die Überlassung des Themas und für seine
Kritik und Ratschläge bei der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau M. Leub
für ihre stets freundliche und hilfsbereite
Unterstützung bei den technischen Vorarbeiten
und für die guten Ratschläge bei der Durch-
führung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 9. März 1946 in Bitterfeld (DDR) geboren.

Eltern: Edgar und Marianne Göbel, gebr. Wernicke

1950 Umzug nach West-Berlin

1952 - 1958 Besuch der Grundschule

1958 - 1965 Besuch des Neusprachlichen Gymnasiums

1965 Abitur

Ab WS 65/66 Studium der Zahnmedizin an der FU Berlin

1968 Physikum

1968 Umzug nach München

Ab SS 68 bis WS 71 Studium an der hiesigen Universität

Dezember 1971 Staatsexamen

Ab Januar 1972 Verwählerin einer wissenschaftlichen

Assistentenstelle

Ab Mai 1974 als Assistenzärztin oder Vertreterin in

freier Praxis

